Münster.1933.№66

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westf. Wilhelms-Universität Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Freund.

Ueber den Einfluß von Kampfer und Hexeton auf die Methylenblauentfärbung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster/Westf.

vorgelegt von

Thea Papenheim
(Zahnärztin)
aus Krefeld.

Gedruckt in der Dissertations-Druckerei Heinr. & J. Lechte, Emsdetten (Westf.)

1933

Dekan: Prof. Dr. von Szily
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Meinen lieben Eltern
und meiner lieben Schwester Elly
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0136

Ueber den Einfluß von Kampfer und Hexeton auf die Methylenblauentfärbung.

Wie noch unveröffentlichte Untersuchungen Haarmanns und seiner Mitarbeiter zeigen, haben die meisten Arzneimittel Wirkungen auf den Ablauf der intermediären Vorgänge des Kohlenhydratstoffwechsels. Ueberraschenderweise gilt das nicht nur für den Stoffwechsel derjenigen Organe, an denen die betreffenden Mittel meßbare Funktionsänderungen bewirken, sondern auch an allen anderen Organen, die im Allgemeinen nicht als Angriffspunkte der betreffenden Mittel angesehen werden. Besonders trifft das für die Herzmittel zu. Die erste Mitteilung der Versuchsergebnisse Haarmann's und Mitarbeiter über die Stoffwechselwirkung der Digitaliskörper hat Freund[1]) auf der Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft 1932 in Wiesbaden gemacht. Die vorliegenden Untersuchungen gelten der Stoffwechselwirkung des Kampfers. Um einen Ueberblick zu gewinnen, sollen nur die einfacheren Fermentreaktionen untersucht werden, die den Dehydrierungsvorgängen zugrunde liegen.

Methodik.

Das Dehydrierungsvermögen des Gewebes wurde mit der bekannten Thunberg'schen Methylenblaumethode gemessen. Untersucht werden 1. Kampfer, 2. das ihm isomere Hexeton. Beide Verbindungen sind chemisch Methylisopropylcyclohexenon. Das im Handel befindliche Hexeton enthält neben der herzwirksamen isomeren Kampferverbindung noch Natrium salizylicum, um es wasserlöslicher zu machen.

Versuchsserie I.

In Versuchsserie I wurde der Einfluß der beiden Herzmittel auf das Dehydrierungsvermögen des Gewebes ohne weiteren Zusatz von Nährstoffen geprüft. Die im Gewebe vorhandenen Brennstoffe spielen dabei die Rolle von Wasserstoffdonatoren. Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle I zusammengefaßt.

---

[1]) Freund, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 167, S. 73, 1932.

Tabelle I (ohne Zusatz).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Kampfer				Hexeton			
Kontrollversuch	26	27	24	24	45	41	31	32
$0{,}25.10^{-10}$	—	24	23	26	45	41	31	32
$0{,}25.10^{-9}$	25	28	24	26	47	41	39	35
$0{,}25.10^{-8}$	27	31	23	32	47	44	39	37
$0{,}25.10^{-7}$	27	29	23	32	50	44	42	37
$0{,}25.10^{-6}$	28	34	29	35	50	44	44	39
$0{,}25.10^{-5}$	31	34	29	37	55	45	45	39
$0{,}25.10^{-4}$	32	34	29	37	55	45	36	40
$0{,}25.10^{-3}$	31	34	29	37	50	37	34	33
Organ:	Muskel							
Versuchstier:	Frosch							

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, hemmen Kampfer und Hexeton das Dehydrierungsvermögen des Gewebes bereits in den starken Verdünnungen von $1 . 10^{-9}$. Mit zunehmender Konzentration nimmt die Hemmungswirkung zu und erreicht bei 10^{-5} ein Maximum. Während der Kurvenverlauf bis zu diesen Konzentrationen für Kampfer und Hexeton gleich war, ändert er sich bei der Konzentration 10^{-5}. Die Hemmung der Dehydrierungsreaktion wird durch Kampfer nicht weiter verstärkt, beim Hexeton dagegen wird der hemmende Einfluß immer stärker abgeschwächt und ist bei der stärksten angefertigten Konzentration nur noch gerade angedeutet.

Versuchsserie. II.

In dieser Versuchsserie wurde der Einfluß von Kampfer und Hexeton auf die Dehydrierung der Milchsäure in der üblichen Weise durch Zusatz von Natriumlaktat untersucht.

Das Wirkungsbild ähnelt weitgehend den bei Verwendung von frischem Gewebe ohne jeden Zusatz von Nährstoffen gewonnenen Ergebnissen. (Tabelle II). Auch hier verzögern die beiden

Tabelle II (Laktat).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Kampfer						Hexeton		
Kontrollversuch	36	43	32	32	45	48	21	25	23
$0{,}25.10^{-10}$	40	47	38	40	46	48	21	26	28
$0{,}25.10^{-9}$	42	47	39	—	48	52	25	26	28
$0{,}25.10^{-8}$	—	48	39	40	50	54	29	31	35
$0{,}25.10^{-7}$	42	48	44	44	50	54	25	27	29
$0{,}25.10^{-6}$	43	49	48	48	55	54	25	27	29
$0{,}25.10^{-5}$	48	51	54	48	55	55	26	27	29
$0{,}25.10^{-4}$	—	64	58	52	59	62	22	24	24
$0{,}25.10^{-3}$	48	67	60	56	59	66	23	25	24
Organ:	Muskel								
Versuchstier:	Frosch						Meerschweinchen		

Herzmittel bereits in der Verdünnung von 1.10^{-10} die Methylenblauentfärbung ganz erheblich. Die Hemmungswirkung steigt beim Kampfer mit zunehmender Konzentration immer mehr an, beim Hexeton dagegen liegt das Maximum der Hemmung bereits bei der starken Verdünnung von 10^{-8}. Geht man mit der Konzentration in die Höhe, dann erhält man schließlich bei den höheren Konzentrationen von Hexeton Werte für die Entfärbungszeiten, die dem Kontrollversuch entsprechen. Gerade bei den höheren Konzentrationen der beiden Kampfer zeigt sich der Unterschied in der Wirkungsstärke besonders deutlich. Im Gegensatz zum Kampfer hemmt hier das Hexeton, wie schon aus der vorangehenden Tabelle hervorgeht, die Dehydrierungsvorgänge der im Gewebe enthaltenen Nährstoffe und von diesen vor allem die Dehydrierung der Milchsäure nicht.

Versuchsserie III.

Zu den Versuchen der folgenden Versuchsserie wurde Glykogen zu den Versuchsansätzen hinzugefügt. Der eigentliche Abbau durch Dehydrierung setzt erst bei den durch Spaltung des Glykogenmoleküls entstandenen Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen, den Triosen, ein.

Tabelle III (Glykogen).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Kampfer				Hexeton			
Kontrollversuch	60	60	22	25	28	23	34	25
$0{,}25.10^{-10}$	59	58	21	24	29	24	34	34
$0{,}25.10^{-9}$	57	54	21	22	32	23	37	34
$0{,}25.10^{-8}$	55	53	21	22	34	28	37	39
$0{,}25.10^{-7}$	49	49	19	21	30	22	33	35
$0{,}25.10^{-6}$	60	52	22	27	30	22	34	35
$0{,}25.10^{-5}$	64	56	25	28	30	23	33	32
$0{,}25.10^{-4}$	65	62	26	27	26	20	32	32
$0{,}25.10^{-3}$	65	62	29	27	30	23	32	33
Organ:	Muskel							
Versuchstier:	Frosch							

Die Versuchsergebnisse (Tabelle III), lassen erkennen, daß der Glykogenabbau durch Kampfer und Hexeton für annähernd die gleichen Konzentrationen genau antagonistisch beeinflußt wird. Kampfer beschleunigt besonders stark bei der mittleren Konzentration von 10^{-7} den Glykogenabbau, Hexeton dagegen hemmt bei ungefähr den gleichen Verdünnungen (10^{-8}). Ueber einen Indifferenzpunkt, bei dem keine Einwirkung feststellbar ist, führen dann Kampfer und Hexeton zu einer geringen Hemmung, bzw. Förderung der Methylenblauentfärbung. Diese Versuche sprechen dafür, daß die einzelnen Zwischenreaktionen bei Glykogenabbau durch die gleichen Konzentrationen der beiden Herzmittel in verschiedener Stärke und in verschiedener Richtung beeinflußt werden. Je nach der Konzentration ergibt sich daraus eine Hemmung, bzw. Steigerung des Glykogenabbaus.

Versuchsserie IV.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Verhalten der beiden Stoffe auf den Abbau der Glukose im Herzmuskel. Bekanntlich wird die Glukose von allen Kohlenhydraten vom Herzmuskel am besten verwertet. Sie wird in erster Linie zur Energielieferung vom Herzmuskel

Tabelle IV (Glukose + Herz).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Kampfer				Hexeton					
Kontrollversuch	8	12	13	11	16	8	17	16	18	24
$0{,}25.10^{-10}$	16	18	15	17	15	7	17	18	20	24
$0{,}25.10^{-9}$	14	15	13	14	22	8	22	18	22	24
$0{,}25.10^{-8}$	13	14	12	12	22	8	22	16	23	24
$0{,}25.10^{-7}$	14	14	12	12	23	9	20	18	25	25
$0{,}25.10^{-6}$	9	10	10	10	25	13	23	24	26	25
$0{,}25.10^{-5}$	15	16	18	15	23	10	20	24	25	26
$0{,}25.10^{-4}$	12	13	17	11	27	14	26	28	26	28
$0{,}25.10^{-3}$	11	13	15	11	27	15	26	28	25	27
Organ:	Herzmuskel									
Versuchstier:	Rind									

herangezogen. Der Glukoseabbau geht dabei über eine unbekannte Hexosephosphorsäureverbindung, die sich dann anaerob in ein Molekül Phosphorsäure und zwei Moleküle Triosen auflöst. Die Dehydrierung setzt wie beim Glykogenabbau bei den Triosen ein.

Der Kurvenverlauf bei Verwendung von Hexeton ist einheitlich. Mit zunehmender Konzentration kommt es zu einer immer stärkeren Hemmung des Glukoseabbaus. Ganz anders die Kampferwirkung; hier treten zwei Maxima der Hemmung auf. Sie liegen ganz einheitlich bei der stärksten von uns verwendeten Verdünnung von 10^{-10} und der $100\,000\times$ stärkeren Konzentration von 10^{-5}. Bei einer Konzentration von 10^{-5} tritt übereinstimmend mit allen Versuchen ein leichter Förderungseffekt in Erscheinung.

Versuchsserie V.

In den folgenden Versuchen wurde die Beeinflussung der Hirnglykolyse durch die beiden Herzmittel verfolgt. Im Gegensatz zu allen übrigen Organen ist bei Hirngewebe Phosphat für den Glykoseabbau entbehrlich. Dem Hirn gleich verhalten sich Lungen-, Retina- und Tumorgewebe. Da die durchlaufenden Stufen

Tabelle V (Glukose + Hirn).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Kampfer			Hexeton		
Kontrollversuch	31	48	46	25	29	25
$0{,}25.10^{-10}$	32	48	46	26	29	26
$0{,}25.10^{-9}$	32	48	46	23	29	26
$0{,}25.10^{-8}$	31	49	46	29	32	30
$0{,}25.10^{-7}$	33	52	48	28	34	30
$0{,}25.10^{-6}$	33	53	51	28	34	29
$0{,}25.10^{-5}$	35	57	55	25	28	28
$0{,}25.10^{-4}$	36	59	55	25	28	27
$0{,}25.10^{-3}$	38	59	58	20	27	23
Organ:	Hirn					
Versuchstier:	Schwein					

des Glykoseabbaus bei den einzelnen Organtypen verschieden sind, kann auch eine verschiedene Giftempfindlichkeit der beiden Abbauwege der Glukose nicht überraschen. Die Versuche mit Hirngewebe als Katalysator ergeben ein ganz anderes Bild wie bei der Verwendung von Herzmuskelgewebe. Der Ausfall der Hirnversuche (Tabelle V) läßt erkennen, daß der Glukoseabbau in Hirn- und Herzmuskelgewebe durch die beiden Verbindungen in ganz verschiedener Weise beeinflußt wird. Während bei der Glykolyse im Herzmuskel das Hexeton mit steigender Konzentration zunehmend hemmt, wird die Hirnglykolyse dagegen nur bei mittleren Konzentrationen herabgesetzt, bei höheren Konzentrationen gefördert. Ein gleich starkes unterschiedliches Verhalten findet sich auch beim Kampfer. Konzentrationen (10^{-10}), die die Herzglykolyse sehr stark schädigen, lassen die Hirnglykolyse unbeeinflußt.

Aus dem Kurvenverlauf der Kampferwirkung auf die Hirnglykolyse ist eine ständig zunehmende Hemmung der Methylenblauentfärbung mäßigen Grades erkennbar. Ueberhaupt wird die Hirnglykolyse durch Kampfer und Hexeton im Gegensatz zur Herzglykolyse nur wenig beeinflußt.

Versuchsserie VI.

In den folgenden Versuchsserien kam stark mit Wasser ausgewaschener Skelettmuskel zur Anwendung. Es wurde der Abbau von

einigen Verbindungen untersucht, deren dehydrierende Fermente durch Wasser nicht auswaschbar sind.

Die Dehydrierung der Bernsteinsäure ist wie die Tabelle VI erkennen läßt, für die beiden Gifte vollkommen unempfindlich.

Versuchsserie VII.

Im Gegensatz zur Bernsteinsäuredehydrase wird das glyzerinphosphorsäureabbauende Fermentsystem durch die beiden Kampfer erheblich beeinflußt. Auch hier entsprechen sich wie bei den meisten Fermentreaktionen Kampfer und Hexeton nicht in ihrem Wirkungsbild.

Bemerkenswert ist das Verhalten der beiden Verbindungen auf den Abbau der Glyzerinphosphorsäure in den höheren Konzentrationen von 10^{-6} bis 10^{-3}. Kampfer beschleunigt die Entfärbung des Methylenblaus, Hexeton dagegen hemmt zunehmend. In den stärkeren

Tabelle VI (Bernsteinsäure).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Kampfer				Hexeton			
Kontrollversuch	48	37	62	74	39	43	39	40
$0{,}25.10^{-10}$	48	35	62	74	38	43	38	41
$0{,}25.10^{-9}$	48	36	62	75	39	43	38	41
$0{,}25.10^{-8}$	48	35	63	75	38	45	39	41
$0{,}25.10^{-7}$	48	36	63	76	39	44	39	42
$0{,}25.10^{-6}$	48	36	63	76	39	44	40	42
$0{,}25.10^{-5}$	48	36	63	76	39	45	39	41
$0{,}25.10^{-4}$	49	36	63	76	38	44	39	41
$0{,}25.10^{-3}$	48	36	63	76	38	44	39	41
Organ:	Ausgewaschener Muskel							
Versuchstier:	Kaninchen							

Tabelle VII (Glyzerinphosphorsäure).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Kampfer			Hexeton		
Kontrollversuch	52	45	40	23	24	24
$0{,}25.10^{-10}$	54	59	45	23	26	25
$0{,}25.10^{-9}$	58	59	47	22	31	30
$0{,}25.10^{-8}$	52	46	51	28	43	34
$0{,}25.10^{-7}$	52	45	43	28	26	24
$0{,}25.10^{-6}$	52	30	37	20	30	25
$0{,}25.10^{-5}$	46	30	42	23	35	25
$0{,}25.10^{-4}$	46	30	42	24	29	25
$0{,}25.10^{-3}$	46	32	42	28	43	29
Organ:	Ausgewaschener Muskel					
Versuchstier:	Kaninchen					

Verdünnungsgraden von 10^{-9} und 10^{-8} setzen beide Stoffe das Dehydrierungsvermögen von Glyzerinphosphat herab.

Versuchsserie VIII.

Besonders deutlich kommt das entgegengesetzte Verhalten von Kampfer und Hexeton beim Abbau von Hexosediphosphat zum Ausdruck. Die Kampferwirkung besteht in einer mit der Konzentration zunehmenden Hemmung, die Hexetonwirkung dagegen in einer zunehmenden Steigerung des Abbaus des Hexosediphosphats.

Da in beiden Fällen der Kurvenverlauf einheitlich ansteigend bzw. absteigend ist, ist daraus zu schließen, daß auch alle Zwischenreaktionen, die vom Hexosediphosphatmolekül bis zu den Abbaustufen führen durch die beiden Herzmittel in der gleichen Richtung beeinflußt werden, und zwar durch Kampfer angeregt und durch Hexeton verlangsamt werden.

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von Kampfer und Hexeton, Isomeren von Methylisopropylcyclohexenon, auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe mit der Thunberg'schen

Tabelle VIII (Hexosediphosphorsäure).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Kampfer			Hexeton			
Kontrollversuch	31	40	40	49	37	30	60
0,25.10 —10	31	43	47	56	35	30	58
0,25.10 —9	31	42	47	46	33	30	55
0,25.10 —8	36	43	47	46	33	31	55
0,25.10 —7	45	44	52	42	28	28	55
0,25.10 —6	48	44	53	42	28	29	53
0,25.10 —5	53	45	52	43	20	20	31
0,25.10 —4	53	48	56	38	23	18	35
0,25.10 —3	54	51	59	39	20	18	29
Organ:	Ausgewaschener Muskel						
Versuchstier:	Kaninchen						

Methylenblaumethodik untersucht. Die Einzelheiten der Versuchsergebnisse sind aus der Uebersichtstabelle zu entnehmen.

Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß die beiden isomeren Herzmittel die Stoffwechselvorgänge im Gewebe in ganz verschiedener Weise beeinflussen. Beim Abbau des Glykogens, Hexosediphosphats und der Glukose verhalten sich die beiden Stoffe genau umgekehrt. Auch bei den übrigen untersuchten Fermentreaktionen ergeben sich erhebliche Unterschiede in der Wirkung von Kampfer und Hexeton. Lediglich der Abbau der Bernsteinsäure ist gegen die beiden Gifte unempfindlich. Die Wirkungsstärke und auch die Wirkungsrichtung ist ganz von der Konzentration der beiden Verbindungen abhängig.

Die Versuche haben bewiesen, daß Kampfer und Hexeton auch am Stoffwechsel aller Organe wirksam sind.

Uebersichtstabelle.

Fermentsysteme	Kampfer			Hexeton		
	Konzentration:					
	tief	mittel	hoch	tief	mittel	hoch
1. Summe aller Gewebsfermente	ø	—	— —	—	— —	ø
2. Milchsäure	—	— —	— — —	—	— —	ø
3. Glykogen	ø	+	—	ø	—	ø
4. Glukose (Herz)	— — —	ø	— —	—	— —	— — —
5. Glukose (Hirn)	ø	ø	—	ø	—	ø
6. Bernsteinsäure	ø	ø	ø	ø	ø	ø
7. Glyzerinphosphorsäure	—	ø	+	— —	ø	—
8. Hexosediphosphorsäure	ø	—	— —	ø	—	+ +

ø = keine Einwirkung; — = leichte Hemmung; — — = starke Hemmung; + = leichte Förderung; + + = starke Förderung.

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Freund und Herrn Privatdozent Dr. Haarmann für die Ueberlassung des Themas, sowie für manche Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 17. Oktober 1909 wurde ich zu Krefeld geboren. Ich besuchte die Vorschule, das Lyzeum und anschließend die Frauenschule. Ostern 1926 ging ich auf die Städtische Realgymnasiale Studienanstalt zu Krefeld, wo ich Ostern 1929 die Reifeprüfung ablegte. Ich studierte Zahnheilkunde in Bonn, bestand nach 3 Semestern hier das zahnärztliche Physikum und studierte weiter in Freiburg, Rostock und Münster. Im Dezember 1932 bestand ich das zahnärztliche Staatsexamen in Münster/Westf.